

1/9/1  
DIALOG(R) File 351:Derwent WPI  
(c) 2005 Thomson Derwent. All rts. reserv.

011926372 \*\*Image available\*\*

WPI Acc No: 1998-343282/199830

XRAM Acc No: C98-105843

**Preparation of 1-methyl-carbapenem-3 carboxylate derivatives - comprises**

**reacting carbapenem-3-carboxylic acid derivatives with carboxylic acid ester derivatives in the presence of a metal salt and an organic base**

Patent Assignee: SANKYO CO LTD (SANY )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 10130270	A	19980519	JP 97237904	A	19970903	199830 B

Priority Applications (No Type Date): JP 96233741 A 19960904

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan Pg	Main IPC	Filing Notes
-----------	------	--------	----------	--------------

JP 10130270	A	5	C07D-477/00	
-------------	---	---	-------------	--

Abstract (Basic): JP 10130270 A

**Preparation of 1-methylcarbapenem-3-carboxylate derivatives of formula (III) comprises reacting a 1-methylcarbapenem-3-carboxylic acid**

**compound of formula (I) with a compound of formula R<sub>2</sub>COOC(R<sub>3</sub>)(R<sub>4</sub>)Cl (IV) in the presence of a metal salt and an organic base. R<sub>1</sub> = a group**

**of formula (a); R<sub>5</sub> = H or lower alkyl; X = O or S; R<sub>2</sub> = alkyl or cycloalkyl; and R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H or lower alkyl.**

**ADVANTAGE - (IV) can be used in the reaction without conversion into their iodide to give high quality (III).**

Dwg.0/0

Title Terms: PREPARATION; METHYL; CARBOXYLATE; DERIVATIVE; COMPRISE; REACT;

CARBOXYLIC; ACID; DERIVATIVE; CARBOXYLIC; ACID; ESTER; DERIVATIVE; PRESENCE; METAL; SALT; ORGANIC; BASE

Derwent Class: B02

International Patent Class (Main): C07D-477/00

File Segment: CPI

Manual Codes (CPI/A-N): B06-D04

Chemical Fragment Codes (M2):

\*01\* D013 D014 D690 F011 F012 F013 F014 F015 F423 G030 G050 G553 G563  
H211 H4 H401 H481 H5 H592 H8 H9 J0 J012 J2 J211 J251 J271 J5

J521

J522 J592 K0 L6 L660 L9 L941 L943 L999 M1 M126 M142 M210 M211

M212

M213 M214 M215 M216 M220 M221 M222 M223 M224 M225 M226 M231 M232  
M233 M240 M262 M273 M281 M311 M312 M313 M314 M315 M316 M321 M322  
M331 M333 M340 M342 M373 M383 M391 M412 M511 M521 M530 M540 M541  
M720 M903 M904 N225 N262 N341 N513 9830-18201-P 41252

Ring Index Numbers: ; 41252

Derwent Registry Numbers: 1013-U; 1685-U

Generic Compound Numbers: 9830-18201-P

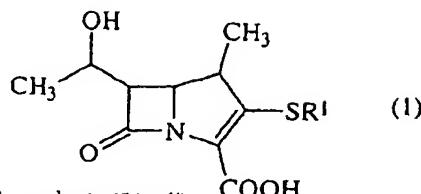
?



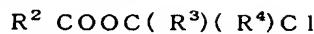
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式

【化 1】

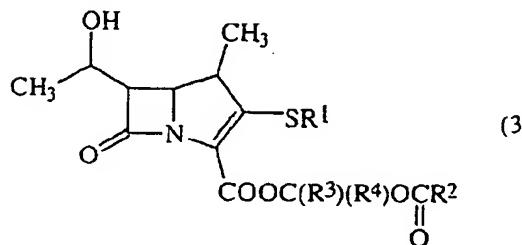


[式中、R<sup>1</sup> は下記の基]



[式中、R<sup>2</sup> はアルキル基又はシクロアルキル基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は、同一または異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。] を有する化合物 (2) を金属塩と有機塩基存在下、反応させることを特徴とする、式

【化 3】



[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> は前述したものと同意義を示す。] を有する 1-メチルカルバペネム誘導体 (3) の製造方法。

【請求項 2】 請求項 1において、R<sup>1</sup> がピロリジン-2-オノ-4-イル基である化合物 (3) の製造方法。

【請求項 3】 請求項 1において、R<sup>1</sup> がピロリジン-2-オノ-4-イル基であり、R<sup>2</sup> がt-ブチル基であり、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> が同一または異なって、水素原子または低級アルキル基である化合物 (3) の製造方法。

【請求項 4】 請求項 1において、R<sup>1</sup> がピロリジン-2-オノ-4-イル基であり、R<sup>2</sup> がt-ブチル基であり、R<sup>3</sup> 及びR<sup>4</sup> が水素原子である化合物 (3) の製造方法。

【請求項 5】 使用される金属塩がアルカリ金属臭化物である請求項 1 乃至請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 6】 使用される金属塩が臭化リチウムまたは臭化リチウム-1水和物である請求項 1 乃至請求項 4 記載の製造方法。

【請求項 7】 使用される有機塩基が低級トリアルキルアミンである請求項 1 乃至請求項 6 記載の製造方法。

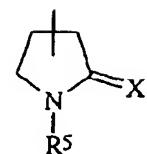
【請求項 8】 使用される有機塩基がトリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミンである請求項 1 乃至請求項 6 記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は 1-メチルカルバペ

【化 2】



(式中、R<sup>5</sup> は水素原子又は低級アルキル基を示し、X は酸素原子又は硫黄原子を示す。) を示す。] を有する化合物 (1) と式

【0002】

ネム誘導体のエステル化の方法に関する。

【0002】

【従来の技術】 1-メチルカルバペネム誘導体のエステル化の方法としては、特公平7-45499号公報に開示されている。しかしながら、この方法では、目的化合物を収率良く得るために置換ヨウ化アルキル (R<sup>2</sup> COOC(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)C1) を用いる必要があり、副反応により着色が起こるため、生成物の単離の際に脱色操作を組むことが必要となる。またある種の置換ヨウ化アルキル (R<sup>2</sup> COOC(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)C1) は置換塩化アルキル (R<sup>2</sup> COOC(R<sup>3</sup>)(R<sup>4</sup>)C1) (2) から別途に合成することが必要となり、従来のエステル化は必ずしも簡便な方法ではない。

【0003】

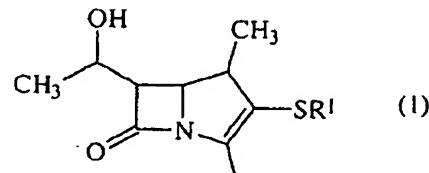
【発明が解決しようとする課題】 本発明者等は、これらの問題点を解決し、1-メチルカルバペネム誘導体 (3) のより簡便な製造方法を確立する目的で鋭意検討した結果、有機塩基および金属塩の存在下、式 (1) の化合物と式 (2) の化合物とを反応させることにより、高収率で式 (3) の化合物が得られることを見出し、本発明を完成した。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明は式

【0005】

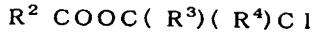
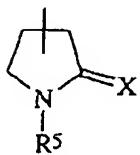
【化 4】



【0006】 [式中、R<sup>1</sup> は下記の基]

【0007】

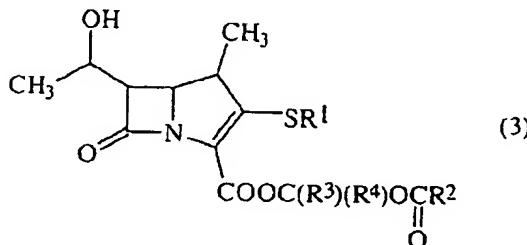
【化 5】



【式中、R<sup>2</sup>はアルキル基又はシクロアルキル基を示し、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は、同一または異なって水素原子又は低級アルキル基を示す。】を有する化合物（2）を金属塩と有機塩基存在下、反応させることを特徴とする、式

【0009】

【化6】

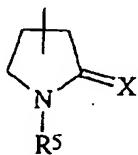


【0010】【式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は前述したものと同意義を示す。】を有する1-メチルカルバペネム誘導体（3）のエステル化の方法である。

【0011】化合物（1）および（3）のR<sup>1</sup>における置換基

【0012】

【化7】



【0013】におけるR<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基があげられ、その低級アルキル基はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチルがあげられ、好適には水素原子又はメチル基である。

【0014】Xは酸素原子又は硫黄原子があげられ、好適には酸素原子である。

【0015】化合物（1）および（3）のR<sup>1</sup>における好適な置換基は、ピロリジン-2-オノ-4-イル、ピロリジン-2-チオノ-4-イル、1-メチルピロリジン-2-オノ-4-イル、1-エチルピロリジン-2-オノ-4-イル、ピロリジン-2-オノ-3-イル、ピロリジン-2-チオノ-3-イル、1-メチルピロリジン-2-オノ-3-イル、1-エチルピロリジン-2-オノ-3-イル等があげられ、特に好適には、ピロリジン-2-オノ-4-イル基である。

【0016】化合物（2）および（3）のR<sup>2</sup>における

【0008】（式中、R<sup>5</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示し、Xは酸素原子又は硫黄原子を示す。）を示す。】を有する化合物（1）と式、

（2）

アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチルがあげられ、好適にはイソブチル、s-ブチル、t-ブチルがあげられ、特に好適にはt-ブチル基である。

【0017】R<sup>2</sup>におけるシクロアルキル基はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-メチルシクロヘキシル等があげられ、好適にはシクロヘキシル、1-メチルシクロヘキシルがあげられ、特に好適には1-メチルシクロヘキシル基である。

【0018】化合物（2）および（3）のR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一若しくは異なって水素原子若しくは低級アルキル基を示し、その低級アルキル基はメチル基、エチル基があげられ、好適には水素原子またはメチル基であり、特に好適には、同一で水素原子である。

【0019】

【発明の実施の形態】使用される金属塩はアルカリ金属（例えばリチウム、ナトリウム、カリウム）の塩化物、臭化物およびヨウ化物またはそれらの水和物およびアルカリ土類金属（例えばベリリウム、マグネシウム、カルシウム）の塩化物、臭化物およびヨウ化物またはそれらの水和物があげられ、好適にはアルカリ金属の臭化物があげられ、特に好適には臭化リチウムおよび臭化リチウム一水和物である。

【0020】使用される有機溶媒としては、ハロゲン系有機溶媒、例えばジクロロメタン、エステル系有機溶媒、例えば、酢酸メチル若しくは酢酸エチル、ケトン系有機溶媒、例えばアセトン若しくはメチルエチルケトン、エーテル系有機溶媒、例えばテトラヒドロフラン若しくはジオキサン、ニトリル系有機溶媒、例えばアセトニトリル若しくはプロピオニトリル、アミド系有機溶媒、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリドン、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6, -テトラヒドロ-2(1H)-ピリミジノン(DMPU)若しくはヘキサメチルリン酸トリアミド、若しくは、スルホキシド系有機溶媒、例えばジメチルスルホキシド等があげられ、好適にはアミド系有機溶媒であり、特に好適にはN, N-ジメチルアセトアミドである。

【0021】なお、使用される溶媒としては上記の溶媒の混合物でもよい。

【0022】その混合溶媒はアミド系有機溶媒とエステル系有機溶媒との混合溶媒であり、好適にはN, N-ジメチルアセトアミドと酢酸エチルの混合溶媒である。そ

の混合比はN, N-ジメチルアセトアミド:酢酸エチル=9:1乃至1:9であり、好適には6:1乃至1:6であり、特に好適には5:1乃至3:1である。

【0023】使用される塩基としては、低級トリアルキルアミン、例えばトリエチルアミン、若しくはジイソプロピルエチルアミン、脂肪族ヘテロ環化合物、例えば、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0] ウンデセン-7 (DBU)、1, 5-ジアザビシクロ[4.3.0] オクタン-5 (DBN)、若しくは4-ジアザビシクロ[2.2.2] オクタン- (DABCO)、または芳香族ヘテロ環化合物、例えばピリジン、若しくは1-メチルイミダゾール等があげられ、好適には低級トリアルキルアミンであり、特に好適にはトリエチルアミン若しくはジイソプロピルエチルアミンである。

【0024】使用される化合物(2)の量は、化合物(1)に対し1.0~2.5当量であり、好適には1.1~2.0当量であり、特に好適には1.2~1.5当量である。

【0025】使用される金属塩の量は化合物(1)に対し1.0~2.5当量であり、好適には1.1~2.0当量であり、特に好適には1.2~1.8当量である。

【0026】使用される塩基の量は、化合物(1)に対し1.0~2.5当量であり、好適には1.1~2.0当量であり、特に好適には1.2~1.5当量である。

【0027】反応温度は0~80℃であり、好適には20~70℃であり、特に好適には30~60℃である。

【0028】反応時間は反応条件にもよるが30分~24時間であり、好適には1~12時間であり、特に好適には1~6時間である。

【0029】化合物(3)は反応終了後、反応混合物に水と混和しない有機溶剤と水を加え、抽出し、水洗した後、溶剤を留去し、再結晶により精製することができる。

【0030】また、化合物(3)は反応終了後、水を加え結晶化させ、粗結晶として単離し、さらに再結晶により精製することができる。

【0031】以下に実施例をあげて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

### 【0032】

#### 【実施例】

##### 実施例1

(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸(5g、含量92.4%)をN,N-ジメチルアセトアミド50mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 1.2eq.)、ピバロイルオキシメチルクロリド(2.77g, 1.3eq.)、臭化リチウム一水和物(1.93g, 1.3eq.)を加えた。60℃で3時間攪拌した後、15%食塩水150mLを加え、酢酸エチル50mLで三回抽出した。得られた有機層を15%食塩水50mLで2回、水25mLで洗浄した後、溶媒を30mLまで減圧留去し、さらに酢酸エチル70mLを加え、溶媒を30mLまで減圧留去した。その後残渣を氷冷下1時間攪拌した後、析出した結晶をろ取し、白色結晶の目的化合物5.44g(含量98.4%、收率86%)を得た。

【0033】融点:192~193℃  
赤外線吸収スペクトル(KBr)  $\nu_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$ : 3356, 3295, 1758, 1710, 1685  
核磁気共鳴スペクトル(400MHz, DMSO-d6)  $\delta$  ppm: 1.10-1.18 (15H, m), 2.11 (1H, dd,  $J=17.0, 4.3\text{Hz}$ ), 2.78 (1H, dd,  $J=17.0, 7.7\text{Hz}$ ), 3.09 (1H, dd,  $J=10.9, 3.9\text{Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J=6.2, 2.5\text{Hz}$ ), 3.44-3.48 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=10.9, 7.6\text{Hz}$ ), 3.94-4.00 (1H, m), 4.04-4.09 (1H, m), 4.23 (1H, dd,  $J=9.5, 2.5\text{Hz}$ ), 5.08 (1H, d,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.73 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 5.88 (1H, d,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 7.84 (1H, s)。

### 【0034】実施例2

(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸(5g、含量92.4%)をN,N-ジメチルアセトアミド50mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 1.2eq.)、ピバロイルオキシメチルクロリド(2.77g, 1.3eq.)、臭化リチウム一水和物(1.93g, 1.3eq.)を加えた。60℃で3時間攪拌した後、水150mLを加え、氷冷下1時間攪拌し、析出した粗結晶をろ取した。得られた粗結晶を3%含水酢酸エチル225mLに溶解し、活性炭処理を行った後、溶媒を減圧留去した。次に酢酸エチル55mLで共沸脱水を3回行い、12mLまで減圧濃縮した。その後、氷冷下1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、白色結晶の目的化合物5.01g(含量98.2%、收率79%)を得た。

### 【0035】実施例3

(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸(5g、含量92.4%)をN,N-ジメチルアセトアミド50mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 1.2eq.)、ピバロイルオキシメチルクロリド(2.77g, 1.3eq.)、臭化リチウム一水和物(1.93g, 1.3eq.)を加えた。60℃で3時間攪拌した後、水150mLを加え、氷冷下1時間攪拌し、析出した粗結晶をろ取した。得られた粗結晶を3%含水酢酸エチル225mLに溶解し、活性炭処理を行った後、溶媒を減圧留去した。次に酢酸エチル55mLで共沸脱水を3回行い、12mLまで減圧濃縮した。その後、氷冷下1時間攪拌し、析出した結晶をろ取し、白色結晶の目的化合物5.01g(含量98.2%、收率79%)を得た。

エム-3-カルボン酸(5g, 含量 92.4%) を1,3-ジメチル-2-イミダゾリドン50mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 1.2eq.)、ピバロイルオキシメチルクロリド(3.20g, 1.5eq.)、臭化ナトリウム(3.28g, 2.25eq.)を加えた。60°Cで3時間攪拌した後、実施例1と同様に後処理を行い、白色結晶の目的化合物 5.30g(含量97.8%, 収率83%)を得た。

【0036】実施例4

(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸(5g, 含量 92.4%)を1,3-ジメチル-2-イミダゾリドン50mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 1.2eq.)、ピバロイルオキシメチルクロリド(3.20g, 1.5eq.)、塩化リチウム(1.35g, 2.25eq.)を加えた。実施例1と同様に後処理を行い、白色結晶の目的化合物 5.26g(含量97.6%, 収率82%)を得た。

---

フロントページの続き

(72)発明者 名畠目 純也

神奈川県平塚市中原上宿173 三共株式会社内

【0037】実施例5

(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸ピバロイルオキシメチルエステル(1R,5R,6S)-2-[(4R)-2-オキソ-4-ピロリジニルチオ]-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-1-メチル-2-オキソ-1-カルバベン-2-エム-3-カルボン酸(5g, 含量 92.4%)をN,N-ジメチルアセトアミド50mLに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン(2.19g, 1.2eq.)、ピバロイルオキシメチルクロリド(2.12g, 1.2eq.)、ヨウ化ナトリウム(3.81g, 1.8eq.)を加えた。60°Cで実施例1と同様に後処理を行い、白色結晶の目的化合物 5.08g(含量98.0%, 収率80%)を得た。

【0038】

【発明の効果】本製造方法により、置換塩化アルキル

(2)を置換ヨウ化アルキルに誘導することなく、そのまま反応に使用でき、さらに簡便な精製操作により優れた抗菌活性を有する1-メチルカルバペネム誘導体

(3)が高品質でまた収率良く得ることができる。

(72)発明者 福原 浩

神奈川県平塚市中原上宿173 三共株式会社内

(72)発明者 竹林 ▲とよ▼矩

神奈川県平塚市中原上宿173 三共株式会社内